

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. Naam van het geneesmiddel

Prilotekal, 20 mg/ml oplossing voor injectie

### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

1 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg prilocaïnehydrochloride (gelijk aan 2%)

1 ampul met 5 ml oplossing, bevat 100 mg prilocaïnehydrochloride

Hulpstoffen met bekend effect:  
0,0086 mg natrium per 1 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze vloeistof.

De pH ligt tussen 5,0 en 6,0. De oplossing is hyperbaar met osmolaliteit die ligt tussen 490 en 540 mOsm / kg.

### 4. Klinische gegevens

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Prilotekal is geïndiceerd voor spinale anesthesie bij volwassenen bij kortdurende operaties (zie rubriek 4.2).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Alleen voor gebruik in het ziekenhuis

Spinale anesthesie mag alleen worden uitgevoerd door (of onder supervisie van) gespecialiseerd medisch personeel met de benodigde kennis en ervaring (zie rubriek 4.4).

Apparatuur, geneesmiddelen en personeel die in staat zijn om om te gaan met een noodsituatie, bijvoorbeeld om de luchtwegen open te houden en zuurstof toe te dienen, moeten onmiddellijk beschikbaar zijn omdat in zeldzame gevallen ernstige reacties, met soms een fatale afloop, zijn gemeld na gebruik van lokale anesthetica, ook zonder dat hypersensitiviteit in de voorgeschiedenis van de patiënt voorkwam.

Als er symptomen van acute systemische toxiciteit of een totale spinale blokkade worden waargenomen, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

De dosering moet individueel worden vastgesteld overeenkomstig de kenmerken van de specifieke casus. Houd bij het bepalen van de dosis rekening met de lichamelijke conditie van de patiënt en de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen. De laagst mogelijke dosis moet worden gekozen.

De werkingsduur is dosisafhankelijk.

De aanbevolen dosis per indicatie gelden voor volwassenen met een gemiddelde lengte en een gemiddeld gewicht (ongeveer 70 kg) ter verkrijging van een effectieve blokkade met één toediening. Er zijn grote individuele verschillen met betrekking tot de omvang en duur van de werking. De ervaring van de anesthesioloog en kennis van de algemene conditie van de patiënt zijn van essentieel belang voor het bepalen van de dosis.

Met betrekking tot de dosering zijn de volgende richtlijnen van toepassing:

##### *Volwassenen*

<i>verlenging van de sensorische blokkade T10</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>Gemiddelde duur van werkzaamheid (minuten)</i>
---	-----------	-----------	---

	2-3	40-60	Ongeveer 100-130
--	-----	-------	------------------

Als algemene richtlijn geldt een maximaal aanbevolen dosis van 80 mg prilocaïne hydrochloride (= 4 ml Prilotekal).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Prilotekal bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Het gebruik van Prilotekal wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.

Het gebruik van Prilotekal bij kinderen jonger dan 6 maanden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *Speciale patiënten*

Aanbevolen wordt de dosis te verlagen bij patiënten met een slechte algemene conditie.

Daarnaast is een verlaagde dosis geïndiceerd bij patiënten met een vastgestelde gelijktijdige aandoening (bijvoorbeeld vaatocclusie, arteriosclerose, diabetische polyneuropathie). In geval van een verminderde werking van de lever of de nieren wordt een lagere dosering aangeraden.

### **Wijze van toediening**

Vanwege de hoeveelheid glucose mag Prilotekal alleen worden gebruikt voor spinale anesthesie. Het wordt niet aanbevolen voor gebruik bij epidurale anesthesie.

Injecteer Prilotekal via intrathecale weg in de intervertebrale ruimte L2/L3, L3/L4 en L4/L5.

Dien de injectie langzaam toe, na aspiratie van een minimale hoeveelheid liquor om de juiste positie te bevestigen, en controleer uiterst zorgvuldig de vitale functies van de patiënt; houd daarbij voortdurend verbaal contact.

Als er symptomen van acute systemische toxiciteit of een totale spinale blokkade worden waargenomen, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Bij een patiënt in een zittende positie zal de geïnjecteerde oplossing vooral in caudale richting (in de richting van het sacrum) diffunderen, indien de patiënt ligt, zal de verdoving diffunderen door de zwaartekracht aan de hand van de positie van de patiënt (Trendelenburg en anti-Trendelenburg).

Door toevoeging van glucose als hulpstof is de dichtheid van Prilotekal 1,026 g/g bij 20°C, overeenkomend met 1,021 g/g bij 37°C.

### **4.3 Contra-indicaties**

Prilotekal mag niet gebruikt worden bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor prilocaïne hydrochloride, andere lokale anesthetica van het amide-type of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- ernstige problemen met de hartgeleiding,
- ernstige anemie,
- gedecompenseerd hartfalen,
- cardiogene en hypovolemische shock,
- aangeboren of verworven methemoglobinemie.
- Gelijktijdige therapie met anti-coagulantia
- algemene en specifieke contra-indicaties voor de techniek van subarachnoïdale anesthesie.
- Het gebruik van Prilotekal bij kinderen die jonger zijn dan 6 maanden is gecontra-indiceerd vanwege het grotere risico om methemoglobinemie te ontwikkelen.
- Intravasculaire injectie van Prilotekal is gecontra-indiceerd. Prilotekal mag niet worden geïnjecteerd in geïnfecteerde gebieden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege het glucosegehalte mag Prilotekal alleen worden gebruikt voor spinale anesthesie. Het wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij epidurale anesthesie.

Prilotekal kan het aanmaken van methemoglobine, door andere geneesmiddelen die eveneens methoglobinevorming induceren, versterken (zie rubriek 4.5).

Een spinaal anestheticum mag alleen worden toegediend door (of onder de verantwoordelijkheid van) gespecialiseerd medisch personeel met de vereiste kennis en ervaring. De behandelend arts, is verantwoordelijk voor het treffen van maatregelen om een intravasculaire injectie te vermijden.

Daarnaast is het noodzakelijk dat de arts ongewenste effecten, systemische toxiciteit en andere complicaties, herkent en weet hoe deze te behandelen.

Als er symptomen van acute systemische toxiciteit of een totale spinale blokkade worden waargenomen, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.9).

Sommige patiënten hebben speciale aandacht nodig om het risico op ernstige ongewenste effecten te verlagen, zelfs wanneer locoregionale anesthesie de beste keuze voor de chirurgische interventie is.

- Patiënten met totaal of gedeeltelijk hartblok, omdat lokale anesthesie de hartgeleiding kan onderdrukken.
- Patiënten met ernstige decompensatio cordis. Het risico op methemoglobinemia dient zorgvuldig te worden afgewogen (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met gevorderde lever- of nierinsufficiëntie.
- Oudere patiënten en patiënten met een slechte algemene conditie.
- Patiënten die worden behandeld met antiaritmica klasse III (bijvoorbeeld amiodaron). Deze patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd onder ECG bewaking/monitoring, omdat er cardiale effecten kunnen optreden (zie rubriek 4.5).
- Aan patiënten met acute porfyrie mag Prilotekal alleen worden toegediend wanneer er een dwingende indicatie voor het gebruik ervan is, omdat Prilotekal porfyrie kan verergeren. Bij alle patiënten met porfyrie moeten geschikte voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

De aanwezigheid van een betrouwbare veneuze toegang is aanbevolen.

Zoals bij alle lokale anesthetica kan een verlaging van de arteriële bloeddruk optreden evenals een daling van de hartfrequentie.

Bij hoogrisicopatiënten wordt aanbevolen vóór de interventie de algemene conditie te verbeteren.

Een zelden voorkomend, maar ernstig ongewenst effect van spinale anesthesie is een hoog of totaal spinaal blok, met als gevolg cardiovasculaire en ademhalingsdepressie. Cardiovasculaire depressie wordt veroorzaakt door een verlengde blokkade van het sympathische zenuwstelsel, hetgeen tot ernstige hypotensie en bradycardie kan leiden en zelfs tot hartstilstand. De ademhalingsdepressie wordt veroorzaakt door een blokkade van de ademhalingsspieren en het diafragma.

Vooral oudere patiënten en zwangeren in de laatste periode van de zwangerschap hebben een verhoogd risico op een hoog of totaal spinaal blok; daarom wordt aanbevolen de dosis van het anestheticum te verlagen.

Vooral bij oudere patiënten kan een onverwachte daling van de arteriële bloeddruk optreden als een complicatie van spinale anesthesie.

In zeldzame gevallen kan spinale anesthesie leiden tot neurologische schade, die zich manifesteert als paresthesie, verminderde gevoeligheid, motorische zwakte, verlamming. Soms zijn deze symptomen blijvend.

Er is geen bewijs dat neurologische aandoeningen als multipele sclerose, hemiplegie en paraplegie of neuromusculaire aandoeningen negatief kunnen worden beïnvloed door spinale anesthesie. Desalniettemin dient spinale anesthesie met voorzichtigheid te worden gebruikt. Een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen voorafgaand aan de behandeling wordt aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (maximale dosis is 4ml Prilotekal), d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Prilocaine kan het aanmaken van methemoglobine, door andere geneesmiddelen die eveneens methoglobinevorming induceren (bijvoorbeeld sulfonamiden, anti-malaria medicatie, natrium-nitroprussaat en nitroglycerine), versterken.

In geval van gelijktijdige toediening van prilocaine en andere locale anesthetica met een vergelijkbare chemische structuur als van prilocaine, bijvoorbeeld bepaalde antiaritmica zoals aprindine, lidocaïne, mexiletine en tocaïne, kunnen extra bijwerkingen optreden. Er is geen onderzoek verricht naar de interactie tussen prilocaine en klasse III antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron), maar ook in dit geval is voorzichtigheid geboden

(zie ook rubriek 4.4).

De combinatie van diverse lokale anesthetica leidt tot additionele effecten die het cardiovasculaire systeem en het Centraal Zenuwstelsel beïnvloeden.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate data van het gebruik van prilocaïne bij zwangere vrouwen. Prilocaïne kan de placenta passeren. Gevallen van neonatale methemoglobinemie, waarbij behandeling noodzakelijk was, zijn beschreven na een paracervicaal blok of pudendus anaesthesie bij obstetrische indicaties. Gevallen van foetale bradycardie met fatale gevolgen zijn beschreven na gebruik van andere locale anesthetica van het amide-type na een paracervicaal blok. Onderzoek in dieren liet ontwikkelingstoxiciteit zien (zie rubriek 5.3). Prilotekal mag daarom alleen worden toegediend wanneer er een urgente indicatie is. Het gebruik van prilocaïne voor een paracervicaal blok en voor pudendus anaesthesie moet worden vermeden.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of prilocaïne in de moedermelk wordt uitgescheiden. Wanneer toediening gedurende de periode van borstvoeding noodzakelijk is kan de borstvoeding ongeveer 24 uur na de behandeling worden hervat.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van prilocaïne op de vruchtbaarheid in de mens. Prilocaïne had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Wanneer Prilotekal wordt gebruikt is het de verantwoordelijkheid van de arts om in elk individueel geval te beslissen of de patiënt een voertuig kan besturen of machines kan bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen als gevolg van het gebruik van Prilotekal zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen van andere lokale anesthetica voor spinale anaesthesie uit de amidegroep. De ongewenste bijwerkingen die door het geneesmiddel worden veroorzaakt, zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijvoorbeeld verlaging van de arteriële bloeddruk, bradycardie, tijdelijke urineretentie), van directe effecten (bijvoorbeeld spinaal hematoom) of indirecte effecten (bijvoorbeeld meningitis) van de injectie of van de effecten ten gevolge van het verlies van liquor cerebrospinalis (bijvoorbeeld post-spinale hoofdpijn).

De frequentie van de hierna vermelde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

In iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Methemoglobinemie, cyanose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische shock, anafylactische reacties, allergische reacties, jeuk
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid
	Soms	Tekenen en symptomen van centraal zenuwstelsel-toxiciteit (convulsies, paresthesie rond de mond, bewusteloosheid, tremor, gevoelloosheid van de tong, spraakproblemen, gehoorproblemen, tinnitus, visuele problemen)
	Zelden	Arachnoiditis, neuropathie, perifere zenuwbeschadiging
Oogaandoeningen	Zelden	Diplopie
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie
	Zelden	Hartstilstand, aritmie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Soms	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsdepressie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rugpijn, tijdelijke spierzwakte
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken

De tekenen van intoxicatie van lokale anesthetica zijn vergelijkbaar voor ieder geïnjecteerd product, zowel in de wijze waarop ze tot uiting komen als in de behandeling.

Ondanks de bewezen hoge klinische tolerantie van Prilotekal kunnen bijwerkingen niet worden uitgesloten bij een plasmaspiegel boven een kritische grens. Deze bijwerkingen uiten zich vooral in symptomen die het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem beïnvloeden.

De meest effectieve profylactische maatregelen zijn strikte naleving van de aanbevolen dosering van Prilotekal, waarbij het essentieel is dat de arts de werking controleert (visueel en verbaal contact met de patiënt), alsook zorgvuldig aspireert alvorens de vloeistof te injecteren.

Milde bijwerkingen (duizeligheid of sufheid) kunnen toegeschreven worden aan een matige overdosering en verdwijnen doorgaans snel na het verlagen van de dosering of het stoppen van de toediening van Prilotekal.

Ernstige bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan een significante overdosering en/of het per ongeluk injecteren van het lokale anestheticum in een bloedvat. Deze uiten zich als symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden (rusteloosheid, spraakproblemen, desoriëntatie, duizeligheid, spiercontracties, kramp, braken, bewusteloosheid, ademhalingsstop en verwijde pupillen) en het cardiovasculaire systeem (verhoogde arteriële druk en polsfrequentie, aritmie, verlaging van de arteriële bloeddruk, asystole) gevolgd door irritatie en/of depressie van de cerebrale cortex en het cerebrale merg (zie rubriek 4.9).

Daarnaast kan de hartfrequentie vertragen en myocardiale depressie optreden als gevolg van remming of blokkade van het hartgeleidingssysteem. Alle problemen met betrekking tot het metabolisme (lever) of de excretie (nier) van Prilotekal moeten ook worden beschouwd als mogelijke oorzaken van bijwerkingen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

Het is niet waarschijnlijk dat Prilotekal, in de aanbevolen dosering, zal leiden tot plasmaspiegels waardoor systemische toxiciteit kan optreden.

##### *Acute systemische toxiciteit*

Systemische bijwerkingen, die optreden bij plasmaspiegels van meer dan 5-10 microgram prilocaïne/ml, zijn van iatrogene, farmacodynamische of farmacokinetische aard en hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel en het bloedcirculatiesysteem.

Iatrogene bijwerkingen zijn het gevolg van:

- injectie van een te grote hoeveelheid van de oplossing;
- een injectie per toeval in een bloedvat;
- een onjuiste positie van de patiënt;
- een hoge spinale anesthesie (opvallende arteriële bloeddrukdaling).

Wanneer het middel per ongeluk intraveneus wordt toegediend treedt het toxische effect op binnen 1-3 minuten. In het geval van overdosering, daarentegen, worden maximale plasmaconcentraties pas bereikt na 20-30 minuten, afhankelijk van de plaats van injectie en treden de eerste tekenen van toxiciteit later op.

Verschuiven van overdosering kunnen, op basis van verschil in kwaliteit en intensiteit worden ingedeeld in twee verschillende groepen:

##### *a) Symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden*

De eerste symptomen zijn in het algemeen paresthesie van het mondgebied, gevoelloosheid van de tong, verwardheid, gehoorproblemen en tinnitus. Visuele problemen en spiercontracties zijn ernstiger en gaan vooraf aan een gegeneraliseerde convulsie. Deze symptomen moeten niet ten onrechte als neurotisch gedrag worden gezien. Daarna kunnen bewusteloosheid en een tonisch-klonische aanval optreden, die doorgaans enkele seconden tot enkele minuten duurt. De convulsies worden onmiddellijk gevolgd door hypoxie en een verhoogd kooldioxidegehalte in het bloed (hypercapnie), hetgeen is toe te schrijven aan een verhoogde spieractiviteit in samenhang met ademhalingsproblemen. In ernstige gevallen kan ademstilstand optreden. Acidose en/of hypoxie versterken de toxische effecten van lokale anesthetica.

De af- of toename van symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden, kan worden toegeschreven aan de herverdeling van het lokale anestheticum buiten het centraal zenuwstelsel, afhankelijk van daaropvolgend metabolisme en excretie. Regressie kan snel optreden, tenzij zeer grote hoeveelheden zijn toegediend.

##### *b) Cardiovasculaire symptomen*

In ernstige gevallen kan cardiovasculaire toxiciteit optreden. Hypotensie, bradycardie, aritmie en ook hartstilstand kunnen optreden in aanwezigheid van een hoge systemische concentratie van lokale anesthetica.

Toxische cardiovasculaire effecten worden doorgaans voorafgegaan door de eerste tekenen van toxische symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden. Dit geldt niet als de patiënt onder algemene anesthesie is of diep is geseedeerd met geneesmiddelen als benzodiazepine of barbituraten.

#### ***Maatregelen bij acute systemische toxiciteit***

De volgende maatregelen moeten onmiddellijk worden genomen:

- Stop de toediening van Prilotekal.
- Zorg voor voldoende zuurstoftoevoer: houd de luchtwegen vrij, dien O<sub>2</sub> toe, pas zo nodig kunstmatige beademing (intubatie) toe.

In geval van cardiovasculaire depressie moet de circulatie worden gestabiliseerd.

Als er convulsies optreden die niet binnen 15-20 seconden spontaan verdwijnen, wordt toediening van een intraveneus anti-epilepticum aanbevolen.

Analeptica met een centrale werking zijn gecontra-indiceerd bij intoxicatie veroorzaakt door een lokaal anestheticum!

In het geval van ernstige complicaties is het gewenst bij de behandeling van de patiënt de hulp van een arts gespecialiseerd in spoedeisende geneeskunde en reanimatie (bijvoorbeeld een anesthesioloog) in te roepen.

#### ***Methemoglobinemie***

Methemoglobinemie kan optreden na toediening van prilocaïne. Prilotekal is gecontra-indiceerd voor regionale anesthesie technieken die voortdurende toediening vereisen. De dosis die wordt gebruikt voor subarachnoïde anesthesie veroorzaakt geen bloedspiegels, die methemoglobinemie kunnen veroorzaken. Dit gebeurt wanneer de toegediende hoeveelheid prilocaïnehydrochloride gelijk is aan of hoger dan 600 mg.

Een prilocaïne metaboliet, o-toluidine, kan methemoglobineformatie veroorzaken. Doorgaans is methemoglobineformatie klinisch verwaarloosbaar, behalve in gevallen van zeer ernstige anemie en ernstige decompensatio cordis.

Patiënten met ernstige anemie kunnen hypoxie ontwikkelen. Het is belangrijk om andere serieuze oorzaken van cyanose uit te sluiten, bijvoorbeeld acute hypoxie en/of cardiale insufficiëntie.

#### ***Maatregelen bij methemoglobinemie***

Bewezen methemoglobinemie verdwijnt 15 minuten na de intraveneuze injectie van 2-4 mg/kg lichaamsgewicht van toluidine blauw.

Aanvullende informatie:

Zelfs lage concentraties methemoglobine kunnen pulsoxymetriemetingen veranderen.

## **5. Farmacologische eigenschappen**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: anesthetica, lokaal; amides

ATC code: N01BB04

*Werkingsmechanisme.*

Prilocaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type. Prilocaïne remt de functie van prikkelbare structuren, bijvoorbeeld alle soorten zenuwcellen [sensorisch, motorisch, autonome zenuwcellen].

*Farmacodynamische effecten.*

Prilocaine remt de prikkelbaarheid van sensorische pijnreceptoren en de geleiding van sensorische zenuwcellen, op lokaal niveau en op een reversible wijze, waardoor de pijnbeleving wordt gereduceerd en ook de beleving van kou, warmte, tast en druk wordt verminderd.

#### *Klinische effectiviteit en veiligheid.*

Prilocaine vermindert de permeabiliteit van de membraan voor natrium. Afhankelijk van de concentratie, reduceert dit de prikkelbaarheid van zenuwcellen. Het effect is afhankelijk van zowel de pH van de substantie als de omgevings-pH. Het lokale anesthetische effect is het resultaat van de geprotoneerde vorm. In geïnfecteerde weefsels is het effect van het locale anestheticum lager door de lagere omgevings pH.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie en distributie*

De plasmaconcentratie zou voor intrathecaal gebruik verwaarloosbaar moeten zijn.

### *Biotransformatie en eliminatie*

Prilocaine wordt voor ongeveer 55% gebonden aan plasma eiwitten.

De biologische beschikbaarheid van prilocaine op de toedieningsplaats is 100%.

De belangrijkste metabolieten van prilocaine zijn o-toluidine en N-n-propylalanine, beide worden door amidase geproduceerd in de lever en de nieren. o-Toluidine wordt *in vivo* in grote mate hydrolytisch gemetaboliseerd, waarbij het overgrote deel van de dosis binnen 24 uur in de urine wordt uitgescheiden. Men denkt dat het, net als andere aromatische amines, metabolische activering ondergaat, initieel via N-hydroxylering, dit leidt tot covalente binding aan weefsel macromoleculen. o-Toluidine is een krachtige oxidant van het ijzer(III) van hemoglobine.

De eliminatiehalfwaardetijd van prilocaine is 1,6 uur.

## **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

De therapeutische dosis die lokaal wordt toegediend in mensen ligt dichtbij de dosis die toxisch is in dieren na intraveneuze toediening. In dieren zijn de verschijnselen van acute toxiciteit: verminderde activiteit, convulsies, dyspneu, cyanose en dood door cardiale insufficiëntie.

Subcutane injectie van 3 ml/kg lichaamsgewicht van prilocainehydrochloride induceert omkeerbare locale necrose in ratten. Bij dezelfde dosering werden geen schadelijke effecten waargenomen bij apen.

Het toedienen van 60 mg/kg lichaamsgewicht prilocaine gedurende 5 dagen per week voor 7 weken induceert licht gewichtsverlies in ratten.

Prilocaine vertoont geen enkel mutageen effect in mutageniteitstesten. Aanwijzingen voor potentiële mutageniciteit zijn gebaseerd op kennis met betrekking tot het metaboliet o-toluidine, dat genetische schade en proliferatie van cellen (chromosomale mutaties, aneuploïdie, schade aan het DNA herstelsysteem, celverandering) veroorzaakte in verschillende *in vitro* testen.

In carcinogeniciteits onderzoeken in ratten en muizen met hoge dosering van het metaboliet o-toluidine, werd een verhoogde frequentie van tumoren in de milt en blaas waargenomen.

Geen van deze resultaten lijken van belang voor de mens vanwege het kort therapeutisch gebruik van prilocaine; desalniettemin is het vanwege veiligheidsredenen aanbevolen om toediening van hoge doseringen over een langere periode te vermijden.

Prilocaine heeft geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten. Echter, postnatale overleving van het nageslacht van behandelde vrouwelijke ratten was verlaagd. In één onderzoek naar embryonale toxiciteit in ratten werden letale effecten op de foetus waargenomen en dosisafhankelijke hydronefrose trad op in de foetussen.

## **6. Farmaceutische gegevens**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glucoseanhydride of glucose monhydraat

Natriumhydroxide 1N (voor regelen pH)

Water voor injectie

